

# VU Research Portal

## Impact of HPV testing on cervical cancer screening

Rijkaart, D.C.

2013

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Rijkaart, D. C. (2013). *Impact of HPV testing on cervical cancer screening*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# SUMMARY/SAMENVATTING LIST OF PUBLICATIONS DANK WOORD CURRICULUM VITAE

# CHAPTER 8

## Summary

Worldwide, cervical cancer is the third most common female malignancy with the highest incident rates reported in low resource countries. In countries with cervical cancer screening, the incidence and mortality rates of cervical cancer have decreased. Cytology-based screening enables cancer prevention by early detection of pre-malignant lesions, which can be treated effectively.

The recognition that a persistent infection with hrHPV is the necessary cause of cervical cancer has resulted in the development of new methods of cervical cancer prevention. These comprise secondary prevention by hrHPV testing for early detection of cervical cancer and primary prevention through HPV vaccination. This thesis presents recent work exploring the possibilities of hrHPV testing in triage of women with borderline or mildly dysplastic smears (BMD, Pap2/3a1) and the potential clinical impact of using the hrHPV test in primary screening.

**Chapter 1** provided a general introduction of cervical cancer epidemiology, human papillomavirus infections, cervical carcinogenesis and cervical cancer prevention.

In **Chapter 2**, we studied whether it is feasible to use the hrHPV test as baseline triage test for women with BMD. In many European countries, including the Netherlands, women with BMD in screening are recalled for repeat testing and they are only referred for colposcopy if the cytological abnormality persists. Because the majority (>80%) of these women do not have a high-grade lesion, a significant burden is imposed on women and the health care system. Therefore, we compared repeat cytology testing at 6 and 18 months to direct referral of women with BMD and a positive hrHPV test. In this study, almost all CIN3 and CIN2+ lesions were found in hrHPV-positive women, whereas women with a negative hrHPV test had an acceptably low CIN3 and CIN2+ risk. Compared to repeat cytology testing, baseline triaging by hrHPV testing can be implemented against low costs, and leads to a faster diagnosis and less distress for women. We therefore support the strategy of referring hrHPV-positive women with BMD immediately for colposcopy and to refer those who are hrHPV-negative to routine screening.

In **Chapter 3**, we presented the main results of the population based VUSA-Screen study (VU University Medical Center SAltro laboratory population-based cervical Screening) in which 3-year follow-up results were related to baseline hrHPV testing and cytology testing to find an optimal primary screening method. In line with other studies, this study demonstrated that hrHPV testing is superior to cytology in terms of sensitivity but not in terms of specificity. Women with a double (cytology and hrHPV) negative test did not have a markedly lower CIN3+ and CIN2+ risk than women with a single negative hrHPV test. Therefore, from a health-economic perspective, cervical screening with a primary, stand-alone hrHPV test seems preferable. HrHPV-positive women have a non-negligible risk for CIN3+ (13.2%) and CIN2+ (21.9%). To prevent unnecessary colposcopy referrals, hrHPV-positive women should not be offered

# CHAPTER 8

colposcopy immediately but should be further stratified by means of triage/repeat testing. Since cytology in the Netherlands has a high specificity for threshold CIN3+, we used cytology for this purpose. Women with an hrHPV-positive test and abnormal cytology had a high CIN3+ (42.2%) and CIN2+ (60.3%) risk and need immediate colposcopy. HrHPV-positive women with normal cytology have a low, but still non-negligible CIN3+ (5.2%) and CIN2+ (11.3%) risk. We showed that repeat cytology testing after 1 year for hrHPV-positive women with normal cytology at baseline is however necessary before returning women to routine screening. In present study the CIN3+ and CIN2+ risk was similar in women invited for the first time (29-33 years) and in women  $\geq 34$  years. Moreover, the CIN3+ risk in women with hrHPV-positive normal cytology was higher among women invited for the first time (29-33 years) than among older women.

In **Chapter 4**, we presented the final data from the POBASCAM (POpulation BAsed SCreening study AMsterdam) trial. In this randomised trial, women were randomly assigned to receive hrHPV and cytology co-testing (intervention group) or cytology testing alone (control group). At the second round 5 years later, hrHPV and cytology co-testing was done in both groups. At baseline, hrHPV testing detected more clinically relevant, CIN2+ lesions compared with screening using cytology only. This improved detection of cervical lesions at baseline led to reduced detection of CIN3+ and cervical cancers in the second round. The higher protection of CIN3+ lesions in the second round by hrHPV testing appeared to be largely attributable to HPV16. HrHPV testing in women aged 29-33 did not result in excessive detection of regressive cervical lesions. Collectively, these results support hrHPV testing in cervical screening starting at age 30.

In **Chapter 5**, we showed the results of triage strategies for hrHPV-positive women. HrHPV testing as a primary screening test requires efficient management of hrHPV-positive women. Most hrHPV infections will clear spontaneously and only a minority of hrHPV-positive women will have or develop clinically meaningful lesions. Thus, an effective triage strategy that determines which hrHPV-positive women should be referred for colposcopy is crucial to prevent unnecessary colposcopies and treatment. Our analysis of triage strategies for hrHPV-positive women based on the data from the VUSA-Screen study points to use cytological testing at baseline, followed by repeat cytology testing at 12 months. This is a feasible triage strategy because hrHPV-positive women with 2 times negative cytology have an acceptably low CIN3+ and CIN2+ risk (0.7% and 2.9%, respectively), and it is accompanied with a modest colposcopy referral rate (33.4%). Moreover, this strategy is easy to communicate to participating women and physicians.

In **Chapter 6** we studied the effect of increasing the threshold level of hrHPV testing by HC2 on the sensitivity and specificity for CIN3+ and on the colposcopy referral rate. We found that increasing the HC2 threshold could result in similar or lower colposcopy referral rates than cytology screening but only at the cost of a lower sensitivity.

# CHAPTER 8

However, superior performance in terms of both sensitivity and colposcopy rate was possible if HC2 testing, at the standard threshold, was combined with cytology triage at baseline and repeat cytology testing after 1 year as earlier defined in [Chapter 5](#).

Finally, in [Chapter 7](#) we provided a general discussion of the results presented in this thesis, and discusses possible future developments, prospects and clinical consequences of hrHPV testing. We conclude that hrHPV testing is superior to cytology as a primary screening test in cervical cancer screening programmes for women 30 years and older. Additionally, we presented feasible triage algorithms for hrHPV-positive women. In the future, new objective biomarkers may improve triage of hrHPV-positive women.

# CHAPTER 8

# CHAPTER 8

## Samenvatting

Baarmoederhalskanker is na borst- en darmkanker de meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen wereldwijd, met de hoogste incidentie in ontwikkelingslanden. In landen met een bevolkingsonderzoek voor het opsporen van baarmoederhalskanker zijn de incidentie- en sterftcijfers van deze vorm van kanker afgenomen. Het huidige screeningsprogramma maakt gebruik van cytologisch onderzoek van de baarmoederhals met als doel om de voorstadia van baarmoederhalskanker op te sporen en tijdig te behandelen.

De ontdekking dat een infectie met het Humaan Papillomavirus (HPV) een voorwaarde is voor het ontstaan van baarmoederhalskanker heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe methoden voor de preventie van baarmoederhalskanker. Deze omvatten zowel nieuwe methoden van vroege opsporing van baarmoederhalskanker als van primaire preventie via vaccinatie tegen HPV. In dit proefschrift wordt recent werk gepresenteerd waarin de mogelijkheden en effecten worden onderzocht van het gebruik van HPV testen bij primaire screening en bij triage van licht afwijkende uitstrijkjes (BMD, Pap2/3a1).

**Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over baarmoederhalskanker, HPV infecties, de ontstaanswijze van baarmoederhalskanker en de verschillende methoden die gebruikt kunnen worden om baarmoederhalskanker te voorkomen.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of het gebruikelijke follow-up advies voor vrouwen met een BMD uitstrijk kan worden vervangen door een risicoselectie te maken op basis van de hoog risico (hr)HPV test. In veel Europese landen, waaronder Nederland, worden vrouwen met een BMD uitstrijk in het screeningsprogramma opgeroepen voor herhaal uitstrijkjes. Alleen vrouwen met persistent afwijkende uitstrijkjes worden verwezen naar de gynaecoloog voor colposcopie. Omdat de meerderheid (>80%) van deze vrouwen geen hoogwaardige laesie (CIN2+) heeft is dit een behoorlijke belasting voor de vrouwen en voor de gezondheidszorg. Daarom hebben we het standaard follow-up advies voor BMD uitstrijkjes (herhaal uitstrijk na 6 en 18 maanden) zoals toegepast in een controle groep vergeleken met baseline hrHPV triage in een interventie groep. In de interventie groep werden vrouwen met een BMD uitstrijk en hrHPV-positieve test direct doorgestuurd voor colposcopie en vrouwen met een hrHPV-negatieve test kregen het standaard follow-up advies. In dit onderzoek werden bijna alle CIN3 en CIN2+ laesies gevonden in hrHPV-positieve vrouwen, terwijl vrouwen met een negatieve hrHPV-test een laag CIN3 en CIN2+ risico hadden. Vergeleken met herhaal uitstrijkjes kan baseline triage met hrHPV tests ingevoerd worden tegen lage kosten en resulteert het in een snellere diagnose en minder belasting voor de betreffende vrouwen. Daarom is het testen van vrouwen met een BMD uitstrijk op de aanwezigheid van hrHPV aan te bevelen. Wij adviseren vrouwen met een BMD en hrHPV-positieve test direct door te sturen voor colposcopie en vrouwen met een hrHPV-negatieve test terug te sturen naar het bevolkingsonderzoek.

# CHAPTER 8

In **hoofdstuk 3** hebben we de belangrijkste resultaten van de VUSA-Screen studie (VU University Medical Center SAltro laboratory population-based cervical Screening) gepresenteerd. De drie-jaar follow-up resultaten werden gekoppeld aan de baseline hrHPV en cytologie uitslag voor het vinden van een optimale primaire screeningsmethode. Overeenkomstig met andere studies, toonde deze studie aan dat de hrHPV test een hogere sensitiviteit heeft dan cytologie maar een lagere specificiteit. Omdat het risico na alleen een negatieve hrHPV test nagenoeg gelijk was aan het risico na een gecombineerd (hrHPV en cytologie) negatief test resultaat, heeft testen met uitsluitend hrHPV de voorkeur. Vrouwen met een positieve hrHPV test hebben een verhoogd risico op CIN3+ (13.2%) en CIN2+ (21.9%). Om onnodige colposcopie doorverwijzingen te beperken moeten niet alle hrHPV-positieve vrouwen direct doorgestuurd worden maar moet er een risico stratificatie plaats vinden. Aangezien cytologie in Nederland een hoge specificiteit voor CIN3+ heeft is het een goed hulpmiddel voor risico stratificatie van hrHPV-positieve vrouwen. De vrouwen met hrHPV-positieve test en afwijkende cytologie dienen verwezen te worden voor colposcopie vanwege het sterk verhoogde risico op CIN3+ en CIN2+. Vrouwen met hrHPV-positieve test en normale cytologie hebben een welliswaar kleiner, maar niet te verwaarlozen risico op CIN3+ (5.2%) en CIN2+ (11.3%) en dienen daarom terug-geroepen te worden voor herhaal cytologie na 1 jaar. In deze studie was het CIN3+ en CIN2+ risico vergelijkbaar voor vrouwen die voor het eerst uitgenodigd werden voor het bevolkingsonderzoek (29-33 jaar) en voor oudere vrouwen ( $\geq 34$  jaar). Het CIN3+ risico was zelfs hoger voor vrouwen met hrHPV-positieve test en normale cytologie die voor het eerst uitgenodigd werden (29-33 jaar) dan voor oudere vrouwen ( $\geq 34$  jaar).

De vijf-jaars follow-up resultaten over twee screeningsronden van de totale POBASCAM trial (POpulation BASEd SCreening study AMsterdam) zijn in **hoofdstuk 4** gepresenteerd. In deze gerandomiseerde trial kregen vrouwen ofwel een combinatie test van hrHPV en cytologie (interventie groep), ofwel alleen de cytologische test (controle groep). In de eerste screeningsronde detecteerde de groep met de hrHPV test meer klinisch relevante CIN2+ laesies in vergelijking met screening met behulp van cytologie alleen. In de tweede ronde vijf jaar later werden in beide groepen een combinatie van hrHPV en cytologie uitgevoerd. De verbeterde detectie van CIN2+ laesies door hrHPV testen in de eerste ronde resulteerde in een verminderde detectie van CIN3+ en baarmoederhalskanker in de tweede ronde. Dit klinisch voordeel is grotendeels te danken aan een vroege detectie van hooggradige cervicale laesies die worden veroorzaakt door HPV16. Het screenen van vrouwen die voor het eerst worden uitgenodigd voor bevolkingsonderzoek (29-33 jaar) met behulp van de hrHPV test resulteerde niet in detectie van regressieve cervicale laesies. Deze veronderstelling is gebaseerd op de observatie dat over twee screeningsronden de CIN3+ en CIN2+ detectie niet verschilde tussen vrouwen 29-33 jaar en vrouwen 34 jaar en ouder. Kortom, deze resultaten ondersteunen de implementatie van de



# CHAPTER 8

hrHPV test in het reguliere bevolkingsonderzoek voor vrouwen vanaf de leeftijd van 30 jaar.

Primair screenen met hrHPV in het bevolkingsonderzoek vereist een efficiënte follow-up van hrHPV-positieve vrouwen. Omdat de meeste hrHPV infecties spontaan verdwijnen en slechts een minderheid van de hrHPV-positieve vrouwen een klinisch relevante afwijking ontwikkelen. Een effectieve triage strategie die bepaalt welke hrHPV-positieve vrouwen moeten worden doorverwezen is van cruciaal belang om onnodige colposcopie onderzoek en behandeling te voorkomen. In **hoofdstuk 5** analyseren we triage strategieën voor hrHPV-positieve vrouwen op basis van de gegevens van de VUSA-Screen studie. Uit deze studie komt de volgende triage strategie naar voren: cytologische onderzoek bij aanvang gevolgd door herhaalde cytologie na 12 maanden. Dit is een haalbare triage strategie omdat hrHPV-positieve vrouwen met 2 maal een negatieve cytologie test een aanvaardbaar laag CIN3+ en CIN2+ risico hebben en het resulteert in een beperkte hoeveelheid colposcopie doorverwijzingen. Bovendien is deze strategie is eenvoudig uit te leggen aan de deelnemende vrouwen en artsen.

In **hoofdstuk 6** evalueerden we het effect van primair hrHPV screening gebruik makend van HC2 met verschillende afkapwaarden voor een positieve test in vergelijking met cytologie. We onderzochten het effect op sensitiviteit en specificiteit voor CIN3+ en op het aantal colposcopie doorverwijzingen. Het verhogen van de HC2 afkapwaarde resulteerde in een vergelijkbare of lager aantal colposcopie doorverwijzingen dan cytologie maar dit ging ten kosten van de sensitiviteit. Superieure prestaties in termen van zowel de sensitiviteit als het aantal colposcopie doorverwijzingen werden verkregen met de HC2 toegepast met de standaard afkapwaarde gecombineerd met cytologie triage op baseline en herhaal cytologie testen na 1 jaar zoals eerder omschreven in hoofdstuk 5.

Tenslotte beschrijft **hoofdstuk 7** een algemene discussie van de resultaten van dit proefschrift, en bespreekt mogelijke toekomstige ontwikkelingen, vooruitzichten en klinische gevolgen van hrHPV testen. Dit proefschrift toont nader bewijs dat het testen op hrHPV superieur is aan cytologie als primaire screeningstest naar baarmoederhalskanker voor vrouwen 30 jaar en ouder. Daarnaast hebben we haalbare triage strategieën gepresenteerd voor hrHPV-positieve vrouwen. In de toekomst kan de triage van hrHPV-positieve vrouwen mogelijk verbeterd worden door nieuwe objectieve biomarkers.

# CHAPTER 8

# CHAPTER 8

## List of publications

**Rijkaart DC**, Heideman DA, Coupe VM, Brink AA, Verheijen RH, Skomedal H, Karlsen F, Morland E, Snijders PJ, Meijer CJ. High-risk human papillomavirus (hrHPV) E6/E7 mRNA testing by PreTect HPV-Proofer for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among hrHPV DNA-positive women with normal cytology. *J Clin Microbiol* 2012;50:2390-6.

**Rijkaart DC**, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, Verheijen RH, Bulk S, Verweij W, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012;106:975-81.

**Rijkaart DC**, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:78-88.

**Rijkaart DC**, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, Heideman DA, Verheijen RH, Bulk S, Verweij WM, Snijders PJ, Meijer CJ. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012;130:602-10.

Hesselink AT, Heideman DA, Steenbergen RD, Coupé VM, Overmeer RM, **Rijkaart DC**, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clin Cancer Res* 2011;17:2459-65.

**Rijkaart DC**, Coupe VM, van Kemenade FJ, Heideman DA, Hesselink AT, Verweij W, Rozendaal L, Verheijen RH, Snijders PJ, Berkhof J, Meijer CJ. Comparison of Hybrid capture 2 testing at different thresholds with cytology as primary cervical screening test. *Br J Cancer* 2010;103:939-46.

**Rijkaart DC**, Berkhof J, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Verheijen RH, Bulk S, Herreijers ME, Verweij WM, Snijders PJ, Meijer CJ. Comparison of HPV and cytology triage algorithms for women with borderline or mild dyskaryosis in population-based cervical screening (VUSA-screen study). *Int J Cancer* 2010;126:2175-81.

**Rijkaart DC**, Bontekoe TR, Korporaal H, Boon ME. Alternating high-risk human papillomavirus infection: consequences of progression to cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2006;108:475-9.

# CHAPTER 8

Boon ME, **Rijkaart DC**, Ouwerkerk-Noordam E, Korporaal H. Dutch solutions for liquid-based cytology: analysis of unsatisfactory slides and HPV testing of equivocal cytology. *Diagn Cytopathol* 2006;34:644-8.

**Rijkaart DC**, van der Geest JN, Kelders WP, de Zeeuw CI, Frens MA. Short-term adaptation of the cervico-ocular reflex. *Exp Brain Res* 2004;156:124-8.

# CHAPTER 8

## Dankwoord

Nu is het moment aangebroken om terug te kijken op mijn promotietijd, ongelooflijk hoeveel er in zo'n periode is gebeurd. Met veel plezier kijk ik erop terug, ik heb veel geleerd en veel verschillende mensen ontmoet. Graag wil ik iedereen bedanken die op welke manier dan ook een bijdrage aan dit proefschrift heeft geleverd.

Allereerst wil ik alle vrouwen bedanken die hebben deelgenomen aan de studies. Tevens wil ik alle huisartsen, gynaecologen, pathologen en analisten bedanken voor al het werk dat zij voor de studies hebben verricht.

Mijn beide promotoren, prof.dr. Chris Meijer en prof.dr. Peter Snijders wil ik graag bedanken voor de onderzoekskansen die ze mij geboden hebben. Beste Chris, dank voor de leerzame en inspirerende samenwerking. Je enthousiasme voor wetenschappelijk onderzoek is groot en daardoor motiverend. Je scherpe blik, doorzettingsvermogen en het voor oog houden van het grote geheel heeft er voor gezorgd dat de studies 'draaien' en (inter)nationaal invloed uitoefenen. Ik ben er trots op dat ik deel heb mogen uitmaken van de HPV-onderzoeksgroep. Daarnaast waardeer ik zeer je persoonlijke betrokkenheid bij je promovendi. Beste Peter, bedankt voor je enthousiasme en kritische commentaar. Het was erg prettig dat ik zo makkelijk bij je aan kon kloppen. Je lach en vrolijke noot zorgde voor een prettige samenwerking.

De beide copromotoren, dr. Hans Berkhof en dr. Danielle Heideman wil ik graag hartelijk bedanken voor de samenwerking. Beste Hans, bedankt voor je kritische en helder blik op het onderzoek. Je statistische analyses en nieuwe inzichten zijn van grote waarde. We hebben vele uren achter je computer gezeten voor data-analyses en herschrijven van teksten. Ik heb onze samenwerking zeer gewaardeerd. Beste Danielle, bedankt voor het delen van je fundamentele kennis over HPV-infecties en voor al je commentaar op mijn stukken.

De leden van de promotiecommissie prof.dr. Fleuren, prof.dr. Kenter, prof.dr. Massuger en prof.dr. Verheijen wil ik bedanken voor het beoordelen van het manuscript en het plaatsnemen in de commissie. I would like to thank prof.dr. Bosch and dr. Franceschi for their willingness to critically read my thesis and for attending the ceremony.

De mede-auteurs van de verschillende artikelen wil ik bedanken voor hun bijdragen aan het onderzoek. Beste Rence, bedankt dat ik altijd bij je binnen kon lopen. Je heb er voor gezorgd dat de updates van de grote databases goed liepen. Bijzonder hoe goed je kan programmeren, het is een soort tweede taal. Je hebt enorm veel tijd en energie in de onderzoeken gestoken. De vele gesprekken en gezelligheid heb ik erg gewaardeerd. Beste Folkert, bedankt voor je hulp bij het contact leggen met alle betrokken laboratoria. Samen met Rence heb je vele honderden coupes gereviseerd zonder een ongetogen woord. Bedankt voor je input, praktische kijk op dingen en positieve benadering.

# CHAPTER 8

Veerle Coupe, bedankt voor de prettige samenwerking. Je was er altijd voor data-analyses en hulp bij het schrijven, maar ook voor een goed gesprek onder het genot van een kop koffie. Onze eerste samenwerking (RNA stuk) is eindelijk gepubliceerd, dit gaan we vieren!

Al hoorde ik er niet helemaal bij, toch wil ik de leden van de HumaVac bedanken voor de leerzame en gezellige maandagmiddag besprekingen.

Alle collega's van de afdeling Pathologie, bedankt voor de plezierige samenwerking. Veel van het praktische werk werd uitgevoerd door de HPV-groep. Rick, René, Marjolein, Muriel, Nathalie, Debby, Hans, Sonja, Fatih, Martijn en Douwe, bedankt voor de bergen werk die jullie hebben verzet en jullie betrokkenheid. Marjolein, bedankt voor de vele analyses die je gedaan hebt, je hulp bij het vinden van samples, administratief werk en je interesse. Beste Marcia, Carla, Margriet, Anja en Joyce bedankt voor al jullie werkzaamheden voor de HPVBOB-administratie. Tonia, Carla en Mariksa, wil ik bedanken voor alle hulp en gezelligheid. Medewerkers van de cytologie wil ik bedanken, in het bijzonder Aty. Nicole Bulkman en Saskia Bulk, Bart Hesselink, Sabine Muth en Mirjam Herreilers voorgangers, jullie wil ik graag bedanken voor de nuttige adviezen en tips.

Alle analisten van SALTRO wil ik bedanken, vooral Angelique en Laine. Beste Wim Verweij bedankt voor de samenwerking en het mogelijk maken van de VUSA-Screen studie.

De PA-uitjes, AIO retraites, weekenden en borrels waren een leuke afwisseling. Alle (oud-) AIO's, Saskia's, Renee, Floor, Mariska, Rienke, Tineke, Jelle, Wouter, Annemieke, Jessica en Linda en vele anderen, bedankt voor de gezellige tijd.

Het Leidse borrelclubje, Hedy, Saskia Wilting, Rinus, Saskia Cillissen, Cindy en Jessica wil ik bedanken voor de gezellige treinreizen en borrels. Ik hoop dat er nog veel feestjes volgen.

Collega arts-onderzoekers van de HPV-groep, Maaïke, Murat, Jacqueline, Mariëtte, Afra, Jacolien, Romy, Viola, Margot en Roosmarijn, bedankt jullie enthousiasme, congresbezoeken, feestjes en lunches. Murat bedankt voor de kopjes koffie in de koffiebar. Je stond altijd klaar om me te helpen bij het omzetten van bestanden, ook 's avonds als we samen een artikel gingen submitten. Voor diegene die nog niet zijn gepromoveerd; 'Zet hem op! Voor je het weet ben je met de lay-out van je boekje bezig.'

Collega onderzoekers van de afdeling verloskunde en gynaecologie, Marieke, Ester, Iris, Els, Annelies, Marja-Liisa, Lizette, Sylvia, Yolanda, Lukas, Ingeborg, Chantal, Annemarie, Marjolein, Tamar, Susanne, Remi, Marleen en Ton. Een aantal van jullie zijn al gepromoveerd of een ander weg ingeslagen. Bedankt voor de gezellige tijd.

# CHAPTER 8

Prof.dr. Maarten Frens en dr. Jos van der Geest, mijn Master of Neuroscience begeleiders, jullie positieve houding, enthousiasme voor onderzoek en jullie vertrouwen in mij hebben ervoor gezorgd dat ik ben gestart met promotie-onderzoek.

Gynaecologen, collega A(N)IOS en alle andere medewerkers van de afdeling verloskunde en gynaecologie van het Kennemer Gasthuis en het VUmc wil ik bedanken voor het warme welkom, de goede sfeer en leerzame periode.

Maaïke, super dat je mij paranimf wilt zijn. Je was mijn kamergenootje op de pathologie-afdeling maar ook tijdens congresbezoek. Het was erg fijn om iemand te hebben waarmee je lief en leed kunt delen op onderzoeksgebied. Je stond altijd klaar met waardevolle adviezen maar ook voor een gezellige borrel. Ik bewonder je eerlijkheid, positieve insteek en doorzettingsvermogen. Bedankt voor de leuke tijd en je hulp.

Lieve Jeroen, studiegenoot en oud-huisgenoot maar bovenal vriend. Je bent bij belangrijke gebeurtenissen in mijn leven aanwezig, zo ook nu. Je bent intelligent, ambitieus maar je weet ook altijd tijd vrij te maken voor vrienden. Ik ben blij dat wij ook deze dag kunnen delen en dat je mij terzijde wilt staan.

Lieve vrienden en vriendinnen, veel dank voor al jullie interesse, motiverende gesprekken en de regelmatige afleiding in de vorm van borrels, etentjes en weekendjes weg. Lieve Tekla, bedankt voor al je lay-out werk en je onuitputtelijke geduld.

Lieve familie en schoonfamilie bedankt voor jullie betrokkenheid de afgelopen jaren. Arnold, Jaco en Ellen, Eduard en Saskia, Lenneke, mijn broers en schoonzussen, dank voor de belangstelling en steuntje in de rug.

Mijn lieve ouders, dank voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde. Jullie hebben mij altijd het vertrouwen en vrijheid gegeven om mijn eigen keuzes te maken. Inmiddels begrijp en waardeer ik ook de uitspraak van mijn vader; 'Het maakt niet uit wat je bereikt in het leven, wij zijn trots op je.'

Lieve Stefan en Sofie het leven is mooi met jullie.

# CHAPTER 8



# CHAPTER 8

## Curriculum Vitae



Dorien Rijkaart werd op 9 februari 1978 geboren te Gouda. Na het succesvol afronden van het VWO aan het Christelijk Lyceum te Alphen aan den Rijn heeft zij haar propedeuse Bouwkunde behaald aan de Technische Universiteit te Delft.

In 1999 werd zij ingeloot voor de studie geneeskunde en studeerde zij de opeenvolgende jaren aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Tijdens haar studie geneeskunde behaalde zij een Master of Neuroscience, eveneens aan de Erasmus Universiteit. In het kader van deze Master opleiding heeft ze onderzoek verricht naar oculomotor reflexen onder begeleiding van prof.dr. MA Frens in het Erasmus MC.

Na het behalen van haar artsexamen heeft zij een jaar onderzoek verricht naar HPV-infecties en baarmoederhalskanker in het Leids Cytologisch en Pathologisch Laboratorium, te Leiden in samenwerking met dr. M.E. Boon en prof.dr. Th.J.M. Helmerhorst. In oktober 2006 begon zij aan haar promotie-onderzoek op de afdeling pathologie van het VU Medisch Centrum te Amsterdam, wat resulteerde in dit proefschrift. In januari 2010 is zij gestart met haar opleiding tot gynaecoloog in het Kennemer Gasthuis te Haarlem (opleider dr. J.P. Lips). Sinds november 2012 vervolgt zij haar opleiding in Amsterdam aan het VU Medisch Centrum (opleider prof.dr. J.I.P. de Vries).

Dorien is getrouwd met Stefan Pool en woont in Leiden. Zij hebben sinds september 2011 samen een dochter Sofie.